

白百合女子大学 博士論文審査報告書

氏 名	竹内 具子
学位の種類	博士（心理学）
学位記番号	甲第 51 号
学位授与年月日	平成 27 年 6 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文名	主 題 アルツハイマー病初期における APOE e4 遺伝子がもたらす認知機能の変化を決定づける要因の特定に関する研究 副 題
論文審査委員	委員長 教授 石井 直人 主 査 教授 五十嵐 一枝 副 査 教授 秦野 悦子 副 査 教授 黛 雅子 副 査 東京女子医科大学名誉教授 大澤 真木子

論文内容の要旨

APOE 遺伝子がアルツハイマー病患者の認知の衰退に関係しているということは、広く受け入れられている。そして、多くの先行研究が、アルツハイマー病患者において APOE 遺伝子が認知機能に何を引き起こすのかについて検討してきている。中でも、APOE e4 遺伝子は、アルツハイマー病患者の認知機能障害に深く関係するものとして注目され、複数の研究が認められるが、矛盾する結果が報告されており、この事実は、認知機能における APOE 遺伝子の作用に関係するいくつかの混乱要因があることを強く示唆している。本論文は、アルツハイマー病病理の最上流に位置づけられる疾患感受性遺伝子、APOE e4 遺伝子に着目し、アルツハイマー病における APOE e4 遺伝子がもたらす認知機能の変化を決定づける要因の分析を行うことを目的とした。

本論文では、アルツハイマー病における APOE e4 遺伝子がもたらす認知機能への影響に関する研究において矛盾する結果をもたらす主な混乱要因は、先行研究において分析対象となったアルツハイマー病の被験者がどれくらいの期間アルツハイマー病を患っているか、すなわち罹患期間の統制の有無、統制の質にあると考えた。そこで、アルツハイマー病発症時期の要因を統一し、6 ヶ月以内に軽度認知機能障害からアルツハイマー病へ転化した症例を対象として、APOE e4 遺伝子の認知機能に及ぼす作用を検証した。

対象には、全被験者の APOE 遺伝子型を公表し、継続的にデータを取得してその研究利用を認めているアメリカの ADNI (US-ADNI) データを使用した。全対象は健常高齢者（認知機能正常高齢者）229 名、軽度認知機能障害者（主に健忘型軽度認知機能障害者）398 名、早期アルツハイマー病患者 192 名であった。混乱要因を探るべくアルツハイマー病発症時期の要因を統一して、複数の分析を進めた結果、混乱要因として新たに「認知機能検査」「認知機能ドメイン」「合併症」「APOE 遺伝子型」「年齢」の要因が見出された。具体的には、「認知機能検査」要因としては、査定対象、査定目的に対する妥当性、認知機能水準における妥当性、及び、認知機能をどのように捉えた検査であるかについて考慮する必要があった。「認知機能ドメイン」要因としては、認知機能を全般的認知機能として捉えず、記憶、見当識、言語、構成行為、実行機能、観念行為に渡る、個々のドメインとして捉え検討する必要があった。「合併症」要因としては、認知機能に影響を及ぼしうる、脳梗塞やせん妄等の疾患の影響を考慮する必要があった。「APOE 遺伝子型」要因としては、APOE e4 遺伝子の保有、非保有に留まらず、APOE 遺伝子 e2, e3, e4 遺伝子、それぞれの作用による影響を踏まえ、APOE 遺伝子型としてあり得る 6 タイプ (e2/e2, e2/e3, e2/e4, e3/e3, e3/e4, e4/e4) を考慮して検討する必要があった。「年齢」要因としては、発達・加齢による影響を考慮し、身体的機能、精神的機能、あらゆる機能におけるバロメーターとして年齢を考慮することの必要性和、さらに、生物学的、社会的年齢として年齢要因を考慮するに留まらず、

アルツハイマー病の病態に沿って年齢の影響，境界を検討する必要があった。すなわち，混乱要因は，認知機能査定ツールとしての検査の特性，着目すべき認知機能ドメインの捉え方といった外的要因と，合併症，APOE 遺伝子型，年齢といった内的要因の 2 側面にあったことが明らかになった。さらに，APOE 遺伝子がアルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす作用は年齢の影響を受けること，そして，その臨界期はおおよそ 75 歳周辺にあることを見出すに至った。

これらの要因を統制した結果，APOE 遺伝子がアルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす作用として，アルツハイマー病への転化時年齢が 75 歳以上では APOE e3/e4 群は，APOE e3/e3 群よりもエピソード記憶がより重度に障害されることが明らかになった。APOE e4 遺伝子は，エピソード記憶の衰退を引き起こす作用を持つが，転化時年齢がおおよそ 75 歳以上に限定的な作用であった。一方，転化時年齢が 75 歳未満では，実行機能とワーキングメモリが，APOE e3/e4 群で APOE e3/e3 群よりも良いことが明らかになった。また，アルツハイマー病転化時においてのみ，構成行為が APOE e3/e4 群で APOE e3/e3 群よりも良かった。APOE e4 遺伝子は，実行機能，ワーキングメモリ，及び構成行為の衰退を抑制するように作用することが示唆されたが，転化時年齢がおおよそ 75 歳未満に限定的な作用であった。

さらに，特定された混乱要因のうち，アルツハイマー病発症時期，年齢のみを統制せずに，アルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす APOE e4 遺伝子の影響を分析した結果，先行研究において主流とされる“記憶をより障害する”との説と同じ結果に至った。これにより，アルツハイマー病患者の認知機能において，APOE e4 遺伝子は記憶を衰退させるとの先行研究における主流の見解は，アルツハイマー病の発症時期，年齢を統制しない場合に認められる結果であることが示唆された。また，特定された混乱要因全てを統制し，軽度認知機能障害でも，アルツハイマー病でもない，認知機能正常の高齢者の認知機能を分析した結果，APOE e4 遺伝子による相違は認められなかった。これにより，本論文により明らかにされたアルツハイマー病における APOE e4 遺伝子が認知機能に及ぼす作用について，アルツハイマー病疾患特有のものであることが検証された。

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病では，認知障害を中心とした症状が進行性に深刻化し，人格や行為の障害が患者のみならず家族を含めた周囲の人々に当惑や混乱や葛藤をもたらすことが多く，有効な治療や生活支援が望まれる。現在，アルツハイマー病の根本的な治療法は見られず，しかも有病率の増加が報告されているが，この緊急性に対応するべく，基礎研究と臨床研究が進められてきている。そして，まだ研究段階ではあるが，遺伝要因やバイオマーカーやアルツハイマー病発症以前の軽度認知機能障害などの変化を早期に見出し，予防的介入を行うことの重要性が指摘されるようになってきた。本論文では，アルツハイマー病の発見から現在に至るまでの疾患概念の変遷と理論的背景を詳細に記述した上で，アルツハイマー病の治療において，明らかな認知機能障害が認められる以前の病理学的，臨床的变化への着目の重要性を指摘し，心理学が担う役割を明確に意識して研究に着手している。

遺伝子変異はアルツハイマー病発症の最初期の変化として注目され，APOE 遺伝子はアルツハイマー病の最大のリスク遺伝子とみなされていることから，本論文では，いまだ未解明なアルツハイマー病における APOE e4 遺伝子の認知機能に及ぼす作用を明らかにすることを目的としている。すなわち，アルツハイマー病の主症状である認知障害の変化とそのリスク遺伝子とみなされる APOE e4 遺伝子の関連における混乱要因に注目し，全被験者の遺伝子型を公表し研究発表を認め，3 年間にわたる縦断研究において半年ごとのデータを取得している US-ADNI データを使用して，矛盾する結果をもたらす混乱要因を整理し，アルツハイマー病初期における APOE e4

遺伝子がもたらす認知機能の変化を決定づける要因を特定しようと試みている。従来の研究結果を踏まえ、大規模フォローアップデータを使用した分析によって、アルツハイマー病におけるAPOE e4 遺伝子の作用に関わる混乱要因の解明を行った本論文は、アルツハイマー病に関する神経心理学的、先端的研究であると評価される。

本論文は、研究 A, B, C から構成されているが研究 A がメインの研究であるとみなされる。研究 A では、アルツハイマー病発症時期によってAPOE e4 遺伝子の作用が異なる可能性を重要視し、アルツハイマー病発症時期の要因を統一している。6 ヶ月以内に軽度認知機能障害からアルツハイマー病へ転化した症例のみを対象として混乱要因を見出すための分析を繰り返した結果、外的要因として「認知機能検査」「認知機能ドメイン」、内的要因として「合併症」「APOE 遺伝子型」「年齢」の要因を見出し、APOE e4 遺伝子がアルツハイマー病の認知機能に及ぼす影響を検討するときにこれらの要因の統制が必要であることを示した。そして、タウタンパクの脳内蓄積やシナプスの減少といった特異的な脳の変化に関する先行研究から考察して、アルツハイマー病におけるAPOE e4 遺伝子の認知機能に及ぼす影響を受けやすい年齢は75歳周辺であろうと推測している。以上のような、アルツハイマー病への転化時年齢の影響への着目、混乱要因の推定とそれを統制した分析、APOE e4 遺伝子の影響との関連性における75歳という年齢の抽出は、先行研究に見られない本論文における独自の観点であり、アルツハイマー病患者の認知機能障害における、APOE e4 遺伝子の作用に関する重要な情報を提供したと考えられる。

さらに研究 B では、研究 A の結果を確認するために、特定された混乱要因のうちアルツハイマー病発症時期、年齢のみを統制せずにAPOE e4 遺伝子の影響を分析し、その結果、APOE e4 遺伝子は記憶を衰退させるとの先行研究における主流の見解は、アルツハイマー病の発症時期、年齢を統制しない場合に認められる結果であろうと推測している。研究 C では、特定された混乱要因全てを統制して認知機能正常の高齢者の認知機能を分析した結果、APOE e4 遺伝子による相違は認められず、本論文で明らかにしたアルツハイマー病におけるAPOE e4 遺伝子が認知機能に及ぼす作用については、アルツハイマー病疾患特有のものであろうことを確認している。研究 B, C の結果は、研究 A の結果を支持し、先行研究の矛盾する結果に関して解明の一端を提示している。以上のように、本論文の分析は論理的に緻密に進められており、分析結果の信頼性は高いと評価される。

現在、アルツハイマー病の早期診断が有効な治療につながる可能性が指摘され、バイオマーカー陽性や神経画像の特異性、遺伝子の変異に加えて、軽度認知機能障害が着目されている。遺伝的、画像的検索に加えて、本論文では神経心理学検査の重要性が改めて認識された。超高齢化社会にあって、急増しつつあるアルツハイマー病の早期診断と早期予防的介入によって、進行を遅らせあるいは改善策を見出す方法を模索する観点からも、本研究の意義はあり、今後の研究の発展が望まれる。

以上により、審査委員会は本論文が博士（心理学）の授与に値するものと認めた。